

非ステロイド系抗炎症薬ナプロキセンの励起状態の緩和過程と光反応

青学大理工 ○鈴木綾, 鈴木正

Relaxation Processes of Excited States and Photoreaction of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Naproxen

○Aya Suzuki, Tadashi Suzuki

Department of Chemistry and Biological Science, Aoyama Gakuin University, Japan

【Abstract】 Naproxen (NP, Fig. 1) is known as a non-steroidal anti-inflammatory drug, but photosensitization on human skin was reported as its side effect. To clarify its photoreaction mechanism, we studied the reaction dynamics of NP with triethylamine (TEA)

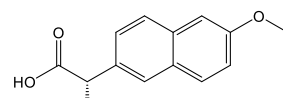


Fig. 1 Structure of naproxen.

both in the ground and the excited states by using laser flash photolysis. The acid-base equilibrium state between NP and TEA was observed in the absorption spectra. Based on the acid-base equilibrium, we successfully elucidated the relaxation and the reaction process in the excited state both of NP carboxylic acid and its carboxylate ion. In addition, the formation of NP radical was found in the basic condition, suggesting that the radical should be produced from the carboxylate ion through decarboxylation. Besides, we also studied photoreaction of NP and amino acids. These results will be great help with exploring photoreaction of NP, causing photosensitization.

【序】 ナプロキセン (NP, Fig.1) は非ステロイド系抗炎症治療薬の一種であり、広く湿布剤や鎮痛薬として使用されているが、副作用として薬剤性光線過敏症が報告されており、NPの光反応性及び作用機序について研究が進められている^[1]。特にNPの過渡吸収スペクトルにおいて440nmにピークをもつ吸収帯が観測され、一重項酸素生成の原因となるNPの励起三重項状態であると帰属された。しかし、当研究室で過渡吸収スペクトル測定を行ったところ、この吸収帯にはNPの励起三重項状態の他にもう一つ別の過渡種による成分が含まれていることが明らかとなった。そこで本研究ではNPとTEAの酸塩基平衡を用い、この未知の過渡種について検討を行った。またNPとアミノ酸の光反応性についても調べ、光線過敏症の初期過程について議論・検討した。

【実験】

NPとTEAのメタノール溶液の吸収スペクトルと過渡吸収スペクトルの測定、及び一重項酸素の近赤外発光測定を行った。過渡吸収スペクトル測定では励起光にXeClレーザー(308 nm)、検出光にXeランプを使用した。近赤外発光測定では励起光源としてXeClレーザー(308 nm)を用いて1270 nmにおける一重項酸素の近赤外発光を測定した。これらの測定では試料をフローさせながら実験を行うことで生成物の影響を取り除いた。

NPとアミノ酸(ヒスチジン、チロシン、トリプトファン)のリン酸緩衝溶液(PBS)の定常光照射実験では水銀Xeランプを光源として用い、光照射前後の吸収スペクトル変化を調べた。NPとヒスチジン(His)の過渡吸収スペクトル測定も併せて行った。実験はすべて室温で行った。

【結果・考察】

様々なTEA濃度におけるNPのメタノール溶液の325 nmの吸光度をFig. 2に示す。吸光度はTEA濃度が増加するにつれて増加し、TEA濃度が1.0 Mを超えると一定値となった。このTEA濃度に対する吸光度変化をNPとTEAの酸塩基平衡を仮定した式(1)を用いて解析した。

$$OD(\lambda) = \varepsilon_{NP}^{\lambda} [NP]_0 d$$

$$+ (\varepsilon_{NP}^{\lambda-} - \varepsilon_{NP}^{\lambda}) d \times \frac{([NP]_0 - [TEA]_0)K - \sqrt{([NP]_0 - [TEA]_0)^2 K^2 + 4K[NP]_0[TEA]_0}}{2(K-1)} \quad (1)$$

ここでKは平衡定数、 ε はモル吸光係数を表す。解析結果が実験結果とよく一致したことから、NPとTEAはメタノール中で酸塩基平衡となっていると考えられる。また平衡定数を 16 ± 3 と求めた。

TEA存在下でNPの過渡吸収スペクトルを測定したところ、TEA濃度が増加するにつれ、NPの励起三重項状態のピークは440 nmからレッドシフトした。これはNPとTEAの酸塩基平衡に起因するNPの励起三重項状態であると帰属した。この吸収帯をさらに詳細に検討したところ、NPの励起三重項状態に加え、もう一つ別の過渡種による成分があることが分かった。この未知の成分は、NPのPBS溶液の過渡吸収スペクトルでも観測されており、レーザー強度依存性から一光子過程で生成することも分かった。NPが光吸収後に脱炭酸反応を起こすこと^[1]からこの未知の成分はNPラジカルであると考えた。各波長における前指数因子から、NPラジカルの過渡吸収スペクトルを初めて実験的に決定した。一光子過程でNPラジカルが生成することはNPの高い光反応性を示唆しており、これはNPが薬剤性光線過敏症を引き起こす原因と考えられる。NPとTEAのメタノール溶液における一重項酸素の近赤外発光測定を行ったところ、TEA存在下で Φ_{Δ} の値が小さくなった。これは一重項酸素生成量子収率の原因であるNPの励起三重項状態だけでなくNPラジカルも併せて生じるためであると考えられる。

NPとアミノ酸のPBS溶液に定常光を照射し、照射前後の吸収スペクトルを測定した。NPとHisの光照射前後の吸収スペクトルの差スペクトルをFig. 3に示す。200~400 nmで吸光度が増加したが、His存在下では吸光度変化が小さくなった。今回測定を行った他二種類のアミノ酸(チロシン、トリプトファン)についても同様の結果が得られた。またHisを含むPBS溶液のNPの過渡吸収スペクトルでは、His存在下でNPラジカルの減衰が速くなった。これらのことからアミノ酸がNPラジカルまたは反応中間体を消光することでNP単体の光分解反応に影響を与えていることが明らかとなった。

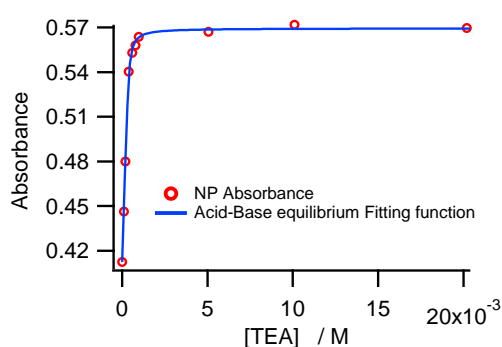


Fig. 2. The plots of absorbance at 325 nm of NP in methanol against the concentration of TEA added.

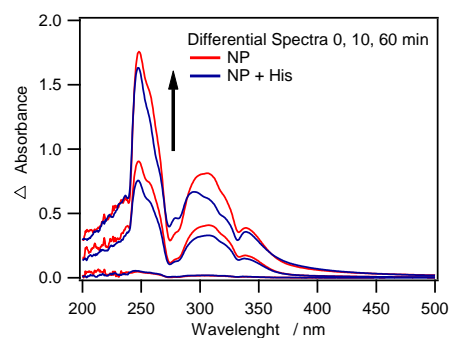


Fig. 3. Differential spectra of NP absorption spectra before and after the irradiation with and without His.

【参考文献】

[1] F. Boscá *et al.*, *J. Photochem. Photobiol.*, **2001**, 74, 637-655.